



## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **07188057 A**(43) Date of publication of application: **25 . 07 . 95**

(51) Int. Cl. **A61K 45/00**  
**A61K 9/16**  
**B01J 2/20**  
**// A61K 47/32**  
**A61K 47/38**

(21) Application number: **05332331**(22) Date of filing: **27 . 12 . 93**(71) Applicant: **SS PHARMACEUT CO LTD**(72) Inventor: **KANBE HIDEYOSHI**  
**NAKAJIMA YOICHI**  
**IWASA AKIRA**

(54) **PRODUCTION OF GRANULAR  
PHARMACEUTICAL PREPARATION**

## (57) Abstract:

PURPOSE: To provide a method for producing a granular pharmaceutical preparation by which fine extruded and granulated materials can be produced due to a reduction in resistance in extruding granulation and a finer granular pharmaceutical preparation can be obtained due to shrinkage of the granulated materials by drying after

the extrusion.

CONSTITUTION: The characteristic of this method for producing a granular pharmaceutical preparation comprises the extruding granulation of a composition containing a medicine and a water swellable substance in an amount of  $\approx 3\text{wt.}\%$  expressed in terms of the dry weight.

COPYRIGHT: (C)1995,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-188057

(43) 公開日 平成7年(1995)7月25日

(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 45/00				
9/16	E			
B 0 1 J 2/20				
// A 6 1 K 47/32	B			
47/38	B			

審査請求 未請求 請求項の数3 O L (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願平5-332331

(22) 出願日 平成5年(1993)12月27日

(71) 出願人 000102496

エスエス製薬株式会社

東京都中央区日本橋浜町2丁目12番4号

(72) 発明者 神戸 英芳

千葉県市川市真間2-21-8

(72) 発明者 中嶋 洋一

千葉県習志野市実籾町4-1004-117

(72) 発明者 岩佐 曜

千葉県四街道市鹿渡886-16

(74) 代理人 弁理士 有賀 三幸 (外3名)

(54) 【発明の名称】 粒状製剤の製造法

(57) 【要約】

【構成】 薬物及び乾燥重量で3重量%以上の水膨潤性物質を含有する組成物を、押し出し造粒することを特徴とする粒状製剤の製造法。

【効果】 押し出し造粒時の抵抗が低減されるため、微細な押し出し造粒物の製造が可能となり、しかも押し出し後の乾燥により造粒物が収縮するため、更に微細な粒状製剤を得ることができる。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 薬物及び乾燥重量で3重量%以上の水膨潤性物質を含有する組成物を押し出し造粒することを特徴とする粒状製剤の製造法。

【請求項2】 粒状製剤が、500ミクロン以下の微細粒状製剤である請求項1記載の製造法。

【請求項3】 組成物を水及び／又はアルコールで練合した後押し出し造粒するものである請求項1又は2記載の製造法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、押し出し造粒による粒状製剤の製造法に関し、更に詳細には粒径が均一で微細な粒状製剤を工業的に有利に製造する方法に関する。

## 【0002】

【従来の技術】最近の傾向として医薬品、農薬業界などにおいては、薬効をより効果的に発揮させる目的で顆粒の径をより細かくかつ粒度分布を狭くしたいという要求が多くなっている。これに対して細粒剤は、径が小さく、流動性が良いこと、薬塵の発生・付着性が少ないこと、他の粉末薬剤との混合性に優れていること、飲み易い等の理由から、一般用及び医療用製剤として汎用されている。しかし、細粒剤は他の日局粉末製剤（顆粒剤、散剤）と比較すると、その粒度規定が厳しいため（500ミクロン篩オン：5%以下、75ミクロン篩パス：10%以下）、その粒度分布域にある粒子を収率良く製造することが困難であるという欠点を有する。従来、粒状製剤の製造法としては、流動層造粒法や攪拌造粒法或いは乾式造粒法（ロールグラニュレーターの利用）等で製造されてきた。これらの製造法で得られる粒状製剤は、粒度分布の幅が大きいと、一定の粒度のものを収率良く得ようとすると製造条件の確立に大変な作業と熟練が必要となる。

【0003】一方、押し出し造粒法は一定の粒度を高収率で得ることができる。しかし、押し出し造粒に使用するスクリーンは、多孔状のパンチングプレートを使用するため、パンチングの加工技術上の制約により孔径と板厚とが同じ寸法か、又は板厚が薄くなければ打ち抜けない。例えば、0.3mmφ孔（以下スクリーンの孔をφと略す）のスクリーンの板厚は0.3mm t（以下スクリーンの厚さをtと略す）以下と紙のように薄くなり、押し出し造粒時の圧力に耐えられないのが現状である。

【0004】この対策として0.3mmφ×0.3mm tの薄手スクリーンに5mmφ×1.0mm tを重ねて1枚物とすることにより、0.3mmφ顆粒造粒の長時間運転を可能にしようとする試みがあるが、この場合開孔率が減少するためスクリーンにかかる圧力が大きくなって効果は期待できない。また、特殊球面加工の球面状ドーム・ダイ効果によって通常のフラットなスクリーンの約1.2倍の強度をもたせたツインドームグラン（不二パウダル

（株）製）が開発されたり、本発明者らも、電子ビーム（レーザー）加工により0.3mmφ孔の板厚を0.6～1.0mm tとすることによりスクリーンの強度を上げることににより0.4mmφ押し出し造粒が生産ベースで可能とした。しかし、すべての薬物に有効であるということまでは至っていない。

【0005】一方、粉体の圧力を下げる方法が考えられる。このためには粉体の粒径を可能な限り小さくしたり、潤滑剤を添加することが考えられるが、粉体の粒径を小さくすることは粉碎機の実力の面から制約を受ける。また、従来から使用されている潤滑剤には、マクロゴール、ポリエチレングリコール、ポリクサマー或いはシリコン油（特開平5-9113号）などがあるが、これらの添加だけではスクリーンの破損や変形或いはスクリーンから造粒物がまったく押し出されないといった問題を回避するには不十分であり、押し出し造粒法で細粒剤等の微粒剤を製造することは困難と考えられていた。

## 【0006】

【発明が解決しようとする課題】従って、本発明の目的は、押し出し造粒法により粒径が微細で、粒度分布が狭い粒状製剤を高収率で製造する方法を提供することにある。

## 【0007】

【課題を解決するための手段】斯かる実状に鑑み本発明者らは鋭意研究を行なった結果、薬物に水膨潤性物質を添加して押し出し造粒を行なえば、スクリーンの破損がなく容易に押し出しを行なうことができ、更に水膨潤性物質を一定量以上加えると、乾燥後、造粒物が収縮するため、微粒剤が簡単に得られることを見出し本発明を完成した。

【0008】すなわち本発明は、薬物及び乾燥重量で3重量%以上の水膨潤性物質を含有する組成物を押し出し造粒することを特徴とする粒状製剤の製造法を提供するものである。

【0009】本発明に用いる水膨潤性物質としては、例えば低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスポリビニルピロリドン、結晶セルロース、結晶セルロース・カルボキシメチルセルロースナトリウムなどの水に溶解せず水を吸収して膨潤する性質のある物質を挙げることができる。その添加量は、薬物を含有する粉体中、通常、乾燥重量で3重量%以上とすることが必要であり、好ましくは3～99重量%である。更に乾燥後の造粒物の収縮をも目的とする場合は、10重量%以上、更に30重量%以上、特に30～99重量%とすることが好ましい。このように、造粒物の収縮を利用することにより、造粒時の粒径は大きくすることができ、スクリーンの圧力がより少なくて済むか、又はより微細な粒子

10

20

30

40

50

をスクリーンの孔径を変えずに製造することができる。この場合の水膨潤性物質としては、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウムが特に好ましい。

【0010】本発明でいう薬物は粒剤の形態で使用されるものであれば良く、例えば解熱鎮痛薬、鎮咳去痰薬、ビタミン薬、胃腸薬、鎮痙薬などが挙げられるが、特に適用対象薬物には限定されない。

【0011】本発明における「薬物及び水膨潤性物質を含有する組成物」とは、押し出し造粒の適用対象でこれらを含む粉体処方物をいい、粉体状の薬物及び水膨潤性物質のみであっても良いが、一般にはこれらと添加剤とからなるものをいう。ここで用いる添加剤としては、医薬品として添加できるものであれば特に限定されないが、賦形剤（希釈剤）、結合剤、崩壊剤、潤滑剤など、一般に押し出し造粒に際して薬物と共に用いられるものが挙げられる。ここで、賦形剤（希釈剤）としては、例えば糖類（乳糖、精製白糖、ブドウ糖など）、糖アルコール（D-マンニトール、ソルビトール、キシリトールなど）、などが挙げられる。結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デキストリン、アルファー化デンプンなどが挙げられる。崩壊剤としては、トウモロコシデンプンなどのデンプン類が挙げられる。潤滑剤としては、マグロゴール、ポリエチレングリコール、ボロクサマーなどが挙げられる。

【0012】本発明の製造法を具体的に説明すると、薬物及び添加剤を含有する粉体に水膨潤性物質を添加してパーチカルグラニューレーター（パウレック（株）製）などの混合機で混合後、精製水又は含水アルコールで練合後、押し出し造粒機で造粒するもので、この際使用するスクリーンの径は、目的とする粒度によって変更する。例えば、押し出し細粒剤が目的の場合は、0.5～0.6mmφの通常の顆粒用のスクリーンを用いれば十分である。造粒後、流動層乾燥機などで乾燥する。乾燥により、水膨潤物質の収縮現象が起こり、押し出したスクリーン孔の3分の1から2分の1に収縮して円柱状の細粒剤が得られる。また、押し出し造粒後、マルメライザー等で球形化処理を施すと球状の細粒剤が得られる。この造粒法のもっとも有利な点は、造粒時の抵抗がほとんどないということである。そのため、パンチング加工の0.3mmφ×0.2mm tや0.4mmφ×0.3mm tの非常に薄いスクリーンでも造粒が可能となり、これらのスクリーンを用いることで従来考えられなかった60～80メッシュや80～100メッシュの大きさの円柱状又は球状の微粒剤が高収率で製造可能となり、しかも得られた顆粒は、他の造粒法（攪拌造粒法や流動層造粒法など）に比較して粒度分布が非常に狭いものとなる。

【0013】本発明に用いられる押し出し造粒機として

は、特に限定されないが、通常医薬品等に使用されるスクリー型或いはバスケット型の装置が好適に用いることができる。特に、生産ベースで製造するには、球面ドーム型ダイスを有するツインドームグラン押し出し造粒機（不二パウダル（株）製）や補強スクリーン或いはパンチング加工でなくレーザー加工したスクリーンを使用することが望ましい。

【0014】このようにして得られた押し出し造粒物は、適当なコーティング基剤を用いてマスキングや持続性或いは腸溶性機能を付与することもできる。また、水膨潤性物質の膨潤機能は失われておらず水にふれると自分自身の体積の3～4倍に膨潤するため、この造粒物を核としてこの表面に適当な薬物や添加剤の層を形成することによりパルス型の放出をする製剤が可能となりマスキングやより高度な持続製剤への利用が可能となる。

#### 【0015】

【発明の効果】本発明の製造法によれば、薬物等に水膨潤性物質を添加することにより、押し出し造粒時の抵抗が大幅に低減される。このため、非常に薄いスクリーンでも造粒が可能となり、従来考えられなかった微細な粒状製剤を製造することができる。また、押し出し造粒であるので粒度は狭い領域に分布したものが得られる。更に、水膨潤性物質の10重量%以上の添加により、乾燥後の収縮を利用して、より微細な粒状製剤とすることができる。従って、本発明方法によれば、500ミクロン以下の微細粒状製剤も容易に製造することができる。

#### 【0016】

【実施例】以下に本発明を実施例によって詳細に説明する。

#### 【0017】実施例1

マレイン酸クロロフェニラミン30g、無水カフェイン300g、乳糖3762g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース288g、コーンスターチ320g及びヒドロキシプロピルセルロース60gを、パーチカルグラニューレーターFM-VG-25（パウレック（株）製）で混合した。これにステアリン酸ポリオキシル40を40g含む精製水650gを添加して練合し、0.4mmφ×0.6mm tのレーザー加工したスクリーンを備えたファインリユザーEXR-60（不二パウダル（株）製）で造粒し、流動層乾燥機WSG-5型（大川原製作所（株）製）で乾燥し、30と42メッシュ篩で整粒し30～42メッシュの押し出し細粒剤を得た。

#### 【0018】実施例2

ステアリン酸ポリオキシル40を40g含む精製水750gを添加する以外は実施例1と同様にして押し出し細粒剤を得た。

#### 【0019】実施例3

ステアリン酸ポリオキシル40を40g含む精製水850gを添加する以外は実施例1と同様にして押し出し細粒剤を得た。

## 【0020】比較例1

マレイン酸クロルフェニラミン30g、無水カフェイン300g、乳糖4050g、コーンスターチ320g及びヒドロキシプロピルセルロース60gを、パーチカルグラニューターFM-VG-25で混合後、ステアリン酸ポリオキシル40を40g含む精製水300gを添加して練合し、実施例1と同様にしてファインリユザーEXR-60で造粒し、流動層乾燥機WSG-5型で乾燥し、30と42メッシュ篩で整粒し30～42メッシュの押し出し細粒剤を得た。

## 【0021】比較例2

\* ステアリン酸ポリオキシル40を40g含む精製水400gを添加する以外は比較例1と同様にして押し出し細粒剤を得た。

## 【0022】比較例3

ステアリン酸ポリオキシル40を40g含む精製水500gを添加する以外は比較例1と同様にして押し出し細粒剤を得た。

【0023】上記実施例1～3及び比較例1～3の造粒時のデータを下記表1に示す。

## 10 【0024】

## \* 【表1】

成 分	実 施 例			比 較 例		
	1	2	3	1	2	3
マレイン酸クロルフェニラミン	30g	30g	30g	30g	30g	30g
無水カフェイン	300	300	300	300	300	300
乳糖	3762	3762	3762	4050	4050	4050
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	288	288	288	—	—	—
コーンスターチ	320	320	320	320	320	320
ヒドロキシプロピルセルロース	60	60	60	60	60	60
ステアリン酸ポリオキシル40	40	40	40	40	40	40
計	4800g	4800g	4800g	4800g	4800g	4800g
練合液量 (g)	650g	750g	850g	300g	400g	500g
負荷電流 (A アンペー)	5-6A	4-5A	4-5A	10-15A	10-12A	6-8A
付着性*	—	—	—	+	++	+++
造粒能力 (kg/hr)	39.1	37.6	41.8	20.8	34.4	34.9
細粒収率 (%)	97.2	97.0	96.5	スクリーンの破損	スクリーンの変形	53.4

\* —: 造粒時の細粒の付着なし、+: 付着わずかにあり、++: 付着が大きい、+++: 付着が著しい

【0025】上記の表1の如く、比較例1、2では、造粒時のスクリーンにかかる圧力が大きいスクリーンの破損（比較例1）、変形（比較例2）があり、また練合液量を多くした比較例3では、スクリーンの破損・変形は見られないが、造粒時細粒同士の付着が多く細粒収率が非常に悪くなっている。これに比較して、実施例1～3では、スクリーンの破損・変形もなく、練合液量を多くしても細粒同士の付着もなく細粒収率も非常に良いことがわかる。負荷電流（空運転時の負荷電流4A）の大きさからも、スクリーンにかかる圧力が水膨潤性物質（低置換度ヒドロキシプロピルセルロース）の添加により小さくなっていることがわかる。

## 【0026】実施例4

マレイン酸クロルフェニラミン30g、無水カフェイン300g、乳糖3906g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース144g、コーンスターチ320g及びヒドロキシプロピルセルロース60gを、パーチカルグラニューターFM-VG-25で混合後、ステアリン酸ポリオキシル40を40g含む精製水600gを添加して練合し、実施例1と同様にして押し出しの細粒剤を得た。

## 【0027】比較例4

マレイン酸クロルフェニラミン30g、無水カフェイン※50

※300g、乳糖3954g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース96g、コーンスターチ320g、ヒドロキシプロピルセルロース60gを、パーチカルグラニューターFM-VG-25で混合後、ステアリン酸ポリオキシル40を40g含む精製水600gを添加して練合し、実施例1と同様にして押し出しの細粒剤を得た。

## 【0028】比較例5

ステアリン酸ポリオキシル40を40g含む精製水500gを添加する以外は比較例4と同様にして押し出し細粒剤を得た。

## 【0029】比較例6

マレイン酸クロルフェニラミン30g、無水カフェイン300g、乳糖4002g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース48g、コーンスターチ320g及びヒドロキシプロピルセルロース60gを、パーチカルグラニューターFM-VG-25で混合後、ステアリン酸ポリオキシル40を40g含む精製水500gを添加して練合し、実施例1と同様にして押し出しの細粒剤を得た。上記実施例4及び比較例4～6のデータを表2に示す。

## 【0030】

## 【表2】

成 分	実施例	比 較 例		
	4	4	5	6
マレイン酸クロルフェニラミン	30g	30g	30g	30g
無水カフェイン	300	300	300	300
乳糖	3905	3954	3954	4002
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	144	96	96	48
コーンスターチ	320	320	320	320
ヒドロキシプロピルセルロース	60	60	60	60
ステアリン酸ポリオキシル40	40	40	40	40
計	4800g	4800g	4800g	4800g
練合液量 (g)	600g	600g	500g	500g
負荷電流 (A アンペア)	5-6A	5-6A	6-8A	6-8A
付着性	-	++	+	++
造粒能力 (kg/hr)	39.1	42.5	39.7	38.0
細粒収率 (%)	93.1	82.4	90.0	75.9

【0031】上記の表2の如く水膨潤性物質の添加量が1%との比較例6、2%の比較例4、5では、無添加（比較例1～3）に比較して造粒時の負荷電流は小さくなっているが、細粒同士の付着がみられ細粒収率が悪く、水膨潤性物質の添加量は、実施例4のように3%以上は必要と考えられる。

#### 【0032】実施例5

アスコルビン酸1200g、精製白糖2732g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース288g、コーンスターチ480g及びヒドロキシプロピルセルロース60gを、パーチカルグラニューレーターFM-VG-25で混合後、ステアリン酸ポリオキシル40を40g含む精製水500gを添加して練合し、ファイナリユザーEXR-60（レーザー加工スクリーン、0.4mmφ×1.＊

\*0mm t）で造粒し、流動層乾燥機WSG-5型で乾燥し、30と42メッシュ篩で整粒して30～42メッシュの押し出し細粒剤を得た。

#### 【0033】比較例7

アスコルビン酸1200g、精製白糖3020g、コーンスターチ480g及びヒドロキシプロピルセルロース60gを、パーチカルグラニューレーターFM-VG-25で混合後、ステアリン酸ポリオキシル40を40g含む精製水400gを添加して練合し、実施例5と同様にして押し出し細粒剤を得た。実施例5及び比較例7のデータを下記表3に示す。

#### 【0034】

【表3】

成 分	実施例5	比較例7
アスコルビン酸	1200g	1200g
精製白糖	2732	3020
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	288	-
コーンスターチ	480	480
ヒドロキシプロピルセルロース	60	60
ステアリン酸ポリオキシル40	40	40
計	4800g	4800g
練合液量 (g)	500g	400g
負荷電流 (A アンペア)	5-6A	スクリーンから粉体が押し出されない
付着性	-	
造粒能力 (kg/hr)	30.2	
細粒収率 (%)	97.2	

#### 【0035】実施例6

イブプロフェン1800g、精製白糖2240g、結晶セルロース288g、コーンスターチ320g及びヒドロキシプロピルセルロース112gを、パーチカルグラニューレーターFM-VG-25で混合後、ステアリン酸ポリオキシル40を40g含む精製水550gを添加して練合し、ファイナリユザーEXR-60（レーザー加工スクリーン、0.4mmφ×0.8mm t）で造粒し、流動層乾燥機WSG-5型で乾燥し、30と42メッシュ篩で整粒して30～42メッシュの押し出し細粒剤を得た。

#### ※【0036】比較例8

イブプロフェン1800g、精製白糖2528g、コーンスターチ320g及びヒドロキシプロピルセルロース112gを、パーチカルグラニューレーターFM-VG-25で混合後、ステアリン酸ポリオキシル40を40g含む精製水500gを添加して練合し、実施例6と同様にして押し出し細粒剤を得た。実施例6及び比較例8のデータを下記表4に示す。

#### 【0037】

【表4】

成 分	実施例 6	比較例 8
イブプロフェン	1800g	1800g
精製白糖	2240	2528
結晶セルロース	288	—
コーンスターチ	320	320
ヒドロキシプロピルセルロース	112	112
ステアリン酸ポリオキシシル 40	40	40
計	4800g	4800g
練合液量 (g)	550g	500g
負荷電流 (A アンペアー)	4-5A	スクリーンから
付着性	—	粉体が押し出さ
造粒能力 (kg/hr)	35.0	れない
細粒収率 (%)	98.6	

## 【0038】実施例 7

マレイン酸クロルフェニラミン 600 g、無水カフェイン 6000 g、乳糖 75240 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 5760 g、コーンスターチ 6400 g 及びヒドロキシプロピルセルロース 1200 g を、バーチカルグラニュレーター FM-VG-400 で混合後、ステアリン酸ポリオキシ 40 を 800 g 含む精製水 28000 g を添加して練合し、実施例 6 と同様に 20

## 【0039】実施例 8

マレイン酸クロルフェニラミン 600 g、無水カフェイン 6000 g、乳糖 75240 g、低置換度ヒドロキシ\*

\*プロピルセルロース 5760 g、コーンスターチ 6400 g 及びヒドロキシプロピルセルロース 1200 g を、バーチカルグラニュレーター FM-VG-400 で混合後、ステアリン酸ポリオキシ 40 を 800 g 含む精製水 25000 g を添加して練合し、ツインドームグラント DG-110 (不二パウダル (株) 製、パンチング加工スクリーン、0.4mmφ×0.4mm t) で造粒し、流動層乾燥機 WSG-120 型で乾燥し、30 と 42 メッシュ篩で整粒して 30~42 メッシュの押し出し細粒剤を得た。

【0040】実施例 7 及び 8 のデータを下記表 5 に示す。

## 【0041】

## 【表 5】

実 施 例		7	8
成 分			
マレイン酸クロルフェニラミン 無水カフェイン 乳糖 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース コーンスターチ ヒドロキシプロピルセルロース ステアリン酸ポリオキシシル 40		600g	600g
		6000	6000
		75240	75240
		5760	5760
		6400	6400
		1200	1200
		800	800
計		96000g	96000g
造粒時間 造粒状態		60分	30分
造粒時の剤の発熱の有無 造粒時の剤の付着の有無		わずかに有り なし	なし なし
細粒物性	見掛け比重	0.650	0.600
	粒度分布		
	30M↑	1.2%	0.8%
	35M↑	85.0%	78.0%
	42M↑	13.2%	20.7%
細粒収率 (%)		93.8%	96.8%

【0042】上記より、水膨潤性物質の添加により、実生産ベースでの押し出し細粒剤の製造が可能となることが判る。

## 【0043】実施例 9~14

下記表 6 の組成の無水カフェイン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乳糖をバーチカルグラニュレーター FM-VG-10 で混合後、精製水を添加し練合し、※50

※ファインリュザー EXR-60 (パンチング加工スクリーン、0.6mmφ×0.6mm t) で押し出し造粒し、流動層乾燥機 UNI-1 (グラット社製) で乾燥後、20 メッシュ篩で整粒した。

## 【0044】

## 【表 6】

成 分 \ 実 施 例	9	10	11	12	13	14
無水カフェイン	100g	100g	100g	100g	100g	100g
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	100	200	300	400	600	800
乳糖	800	700	600	600	700	100
計	1000g	1000g	1000g	1000g	1000g	1000g
練合液量 (g)	330g	720g	980g	1400g	1980g	2640g
スクリーン径 (mmφ)	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
負荷電流 (A アンペア)	4	4	4	4	4	4
整粒上がり粒径 (ミクロン)	609	569	495	488	441	453

【0045】上記の表6の如く、水膨潤性物質の添加によりスクリーン径よりも乾燥整粒時の顆粒の粒径が小さくなっていることがわかる。0.6mmφのスクリーン使用した場合、500ミクロン以下の微粒剤を得るには水膨潤性物質の添加量は30重量%以上必要であった。

【0046】実施例15～20

下記表7の組成の無水カフェイン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乳糖をバーチカルグラニュレータ\*

\* FM-VG-10で混合後、精製水を添加し練合し、ファインリユザーEXR-60（パンチング加工スクリーン、0.5mmφ×0.5mm t）で押し出し造粒し、流動層乾燥機UNI-1（グラット社製）で乾燥後、20メッシュ篩で整粒した。

【0047】

【表7】

成 分 \ 実 施 例	15*	16	17	18	19	20
無水カフェイン	100g	100g	100g	100g	100g	100g
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	—	100	200	400	600	800
乳糖	900	800	700	600	700	100
計	1000g	1000g	1000g	1000g	1000g	1000g
練合液量 (g)	330g	720g	980g	1400g	1980g	2640g
スクリーン径 (mmφ)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
負荷電流 (A アンペア)	4	4	4	4	4	4
整粒上がり粒径 (ミクロン)	502	485	455	373	398	325

\*：比較例

【0048】上記の表7の如く、水膨潤性物質の添加によりスクリーン径よりも乾燥整粒時の顆粒の粒径が小さくなっていることがわかる。0.5mmφのスクリーン使用した場合、500ミクロン以下の微粒剤を得るには水膨潤性物質の添加量は10重量%以上必要であった。

【0049】実施例21～24

下記表8の組成の無水カフェイン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、40カルボキシメチルセルロースカルシウム及びカルボキシ※

※メチルスターチナトリウムをバーチカルグラニュレータFM-VG-10で混合後、精製水を添加し練合し、ファインリユザーEXR-60（パンチング加工スクリーン、0.6mmφ×0.6mm t）で押し出し造粒し、流動層乾燥機UNI-1（グラット社製）で乾燥し、20メッシュ篩で整粒した。

【0050】

【表8】



成 分 \ 実 施 例	2 1	2 2	2 3	2 4
無水カフェイン	500g	500g	500g	500g
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	500	—	—	—
クロスカルメロースナトリウム	—	500	—	—
カルボキシメチルセルロースカルシウム	—	—	500	—
カルボキシメチルスターチナトリウム	—	—	—	500
計	1000g	1000g	1000g	1000g
練合液量 (g)	1800g	2600g	1500g	2500g
スクリーン径 (mmφ)	0.6	0.6	0.6	0.6
負荷電流 (A アンペアー)	4	4	4	4
整粒上がり粒径 (ミクロン)	455	432	480	430

【0051】上記の表8の如く、水膨潤性物質の添加によりスクリーン径よりも乾燥整粒時の顆粒の粒径が小さくなっていることがわかる。

【0052】実施例25～28

下記表9の組成の無水カフェイン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースをバーチカルグラニュレーターFM-20-VG-10で混合後、精製水を添加し練合し、ファイ \*

\* ンリユザーEXR-60 (パンチング加工スクリーン、0.6mmφ×0.6mm t、0.5mmφ×0.5mm t、0.4mmφ×0.3mm t、0.3mmφ×0.2mm t) で押し出し造粒し、流動層乾燥機UNI-1で乾燥し、20メッシュ篩で整粒した。

【0053】

【表9】

成 分 \ 実 施 例	2 5	2 6	2 7	2 8
無水カフェイン	100g	100g	100g	100g
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	900	900	900	900
計	1000g	1000g	1000g	1000g
練合液量 (g)	2900g	2900g	2900g	2900g
スクリーン径 (mmφ)	0.6	0.5	0.4	0.3
負荷電流 (A アンペアー)	4	4	4	4
整粒上がり粒径 (ミクロン)	450	350	250	160

【0054】上記の表9の如く、スクリーン径を変えることで450～160ミクロン円柱状微粒剤が得られ ※た。